FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1968 N°

THÈSE 163

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

SAUVAGET, Joseph, Georges,

Interne des Hôpitaux de Paris,

Né le 28 Septembre 1936, à Garches - 92

Présentée et soutenue publiquement le

LES PERTURBATIONS EXPÉRIMENTALES DU CALCIUM MYOCARDIQUE ET SÉRIQUE, LEUR RETENTISSEMENT ÉLECTROCARDIOGRAPHIQUE ET LA NOCIVITÉ DE LA DIGITALINE ASSOCIÉE AU CALCIUM INTRA-VEINEUX.

Président : Mr. F. P. MERKLEN, Professeur.

DUPUYTREN-COPY
9, Rue Dupuytren
Paris (6e)
1968

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1968 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

SAUVAGET, Joseph, Georges,

Interne des Hôpitaux de Paris,

Né le 28 Septembre 1936, à Garches - 92

Présentée et soutenue publiquement le

LES PERTURBATIONS EXPÉRIMENTALES DU CALCIUM MYOCARDIQUE ET SÉRIQUE, LEUR RETENTISSEMENT ÉLECTROCARDIOGRAPHIQUE ET LA NOCIVITÉ DE LA DIGITALINE ASSOCIÉE AU CALCIUM INTRA-VEINEUX.

Président : Mr. F. P. MERKLEN, Professeur.

DUPUYTREN-COPY
9, Rue Dupuytren
Paris (6e)
1968

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523704_0063

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T.), BENARD (H.), BERNARD (E.), BINET (L.), BULLIARD (H.), CATHALA (J.), CHABROL (E.), CHAILLEY-BERT (P.), CHEYMOL (J.), DEBRE (R.), FEY (B.), GALLIARD (H.), GAUDART D'ALLAINES (F. de), GENNES (L. de), GIROUD (A.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LAROCHE (G.), LAVIER (G.), LELONG (M.), LEVY (Mlle J.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MARCHAL (G.), MATHIEU (P.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIEDELIEVRE (R.), QUENU (J.), RENARD (G.), SENEQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.), VERNE (J.).

DOYEN ..... Georges BROUET

1er ASSESSEUR : ..... Daniel BARGETON
2me ASSESSEUR : ..... Jean GOSSET

I.- PROFESSEURS

1°)- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a)- Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DE'MAS (A.)
-	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
- -	POLONOVSKI (J.)
- -	DESGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)

MM.

Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
-	DOGNON (A.)
-	DJOURNO (A.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie et Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
-	COUJARD (R.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
-	KUSS (R.)
-	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
-	BRICAIRE (H.)
-	PEQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
-	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
-	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétric.	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	N...

b)- Professeurs à titre personnel :

Anatomie	CABROL (Ch.)
Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)

MM.

Bactériologie ..... BARBIER (P.)
Biochimie médicale ..... DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale ..... BOURLIERE (F.)
Parasitologie ..... LARIVIERE (M.)
Pathologie expérimentale ..... LOEPER (J.)
Physiologie ..... (DEJOURS (P.)
(SCHERRER (J.)
Physique médicale ..... (KELLERSHOHN (L.)
(GOUGEROT (L.)
(ROUCAYROL (J.-Cl.)
(TUBIANA (M.
Radiologie médicale ..... FISCHGOLD (H.)

2°)- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a)- Professeurs titulaires :

MM.

Clinique carcinologique ..... DENOIX (P.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker) ..... REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais) ..... SOULIE (P.)
- - (Boucicaut) ..... LENEGRE (J.)
Cliniques chirurgicales (Beaujon ..... LORTAT-JACOB (J.-L.)
(- ..... BAUMANN (J.)
(Cochin ..... LEGER (L.)
(Hôtel-Dieu ..... PATEL (J.)
(Saint-Antoine ..... GOSSET (J.)
(Salpêtrière ..... SICARD (A.)
(Tenon ..... OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin) ..... MERLE D'AUBIGNE (R.)
- - - (Foch) ..... PADOVANI (P.)
- - - (Beaujon) ..... CAUCHOIX (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades) ..... FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais) ..... DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laënnec) ..... MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis) ..... DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié) ..... DECOURT (J.)

MM.

Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades) ..... LAMY (M.)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca) ..... HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis) ..... DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades) ..... TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard) ..... MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne) ..... DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais) ..... BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière) ..... CASTAIGNE (P.)

Cliniques médicales
- (Bicêtre ..... DEPARIS (M.)
- (Broussais ..... MILLIEZ (P.)
- (Cochin ..... N...
- (Hôtel-Dieu ..... BARIETY (M.)
- (Pitié ..... DREYFUS (G.)
- (Saint-Antoine ..... CONTE (M.)
- (Saint-Antoine ..... KOURILSKY (R.)
- (Saint-Antoine ..... BOUDIN (G.)

Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat) ..... DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades) ..... MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais) ..... JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu) ..... DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker) ..... HAMBURGER (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié) ..... DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière) ..... GARCIN (R.)

Cliniques obstétricales
- (Baudelocque ..... LACOMME (M.)
- (Saint-Antoine ..... MERGER (R.)

Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal) ..... VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu) ..... OFFRET (G.)
- - (Cochin) ..... BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière) ..... AUBRY (M.)

MM.

Clinique de pédiatrie (Trousseau) ..... MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul) ..... THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec) ..... BROUET (G.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière) ..... MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin) ..... COSTE (F.)
Clinique de rhumatologie (Lariboisière) ..... SEZE (S. de)
Clinique stomatologique (Salpêtrière) ..... CERNEA (P.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard) ..... ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine) ..... LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique (F. Widal) ..... GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré) ..... JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin) ..... ABOULKER (P.)
- - (Necker) ..... COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau) ..... LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin) ..... DOMART (A.)
- - (Lariboisière) ..... BOUVRAIN (Y.)
- - (Pitié) ..... RAMBERT (P.)
- - (Rothschild) ..... WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicale (Broussais) ..... POILLEUX (F.)

b)- Professeurs à titre personnel :

Hématologie ..... (ANDRE (R.)
(BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie ..... GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses ..... BASTIN (R.)
(AZERAD (E.)
(BOUR (H.)
(CAROLI (J.)
(DREYFUS (B.)
(GROSSIORD (A.)
Médecine ..... (LAMBLING (A.)
(LAUNAY (Cl.)
(PAYET (M.)

MM.

Médecine	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F.)
	WORMS (R.)
Néphrologie	RICHET (G.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-rhino-laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.

Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.)
	GONNARD (P.)
	NORDMANN (J.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Physique médicale	COURSAGET (J.)
	GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)

III.- PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

MM.

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr.s.ch.

IV.- PROFESSEURS ASSOCIES

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiolog.	SCHWARTZ (D.)

MM

Secrétaire général de la Faculté ..... M. LENA (J.)

Conseiller administratif ..... Mlle CHAINTREUIL (C.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine .....) M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs .....) Mlles DUMAITRE (P.),
) LAURENT (H.), LE NOIR (G.)

Bibliothécaires .....) Mmes CONTET (J.), FORGET (F.),
) Mlles DUROZOY (M.-F.),
) ROBERGE (D.), Dr. SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

en témoignage de ma reconnaissance et de ma respectueuse affection.

A MA FEMME

dont la foi en l'avenir n'a d'égale que sa tendresse.

A MES ENFANTS

A MA FAMILLE

A Monsieur le Professeur Félix-Pierre MERKLEN

Professeur de Pathologie expérimentale
à la Faculté de Médecine de Paris

Membre de l'Académie Nationale de Médecine

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

Qui nous a inspiré cette thèse et nous a fait l'honneur d'en accepter la présidence.

En témoignage de notre reconnaissance pour le bienveillant accueil qu'il nous a réservé, et pour l'enseignement qu'il nous a donné dans son Service et au Laboratoire de Pathologie expérimentale.

A Monsieur le Docteur Jean-Jacques WELTI

Médecin des Hôpitaux

Qui nous a fait aimer la cardiologie.

En témoignage de notre respectueux attachement.

A Monsieur le Professeur Agrégé Jean PAUPE

En remerciement de l'aide amicale qu'il a bien voulu nous apporter et en témoignage de notre gratitude.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

EXTERNAT

Monsieur le Professeur A. SICARD

Monsieur le Professeur R. MERGER

Monsieur le Professeur Agrégé M. AUSSANNAIRE

Monsieur le Professeur J. BOUSSER

Monsieur le Professeur A. LAMBLING

Monsieur le Professeur A. GROSSIORD

Monsieur le Docteur M. PESTEL

INTERNAT DES HÔPITAUX de la RÉGION DE PARIS

Monsieur le Docteur J.L. DANEL

INTERNAT DES HÔPITAUX DE PARIS

Monsieur le Docteur P. BOURGEOIS

Monsieur le Professeur G. MATHÉ

Monsieur le Professeur F.P. MERKLEN

Monsieur le Docteur J.J. WELTI

Monsieur le Professeur M. MORIN

Monsieur le Professeur Agrégé C. MACREZ

En remerciement de leur précieux enseignement et en témoignage de mon respectueux attachement.

A MES AUTRES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Monsieur le Docteur J. DELAMARE

Monsieur le Professeur Agrégé J. ROGÉ

Monsieur le Professeur Agrégé J.L. AMIEL

Monsieur le Professeur Agrégé C. MIKOL, in memoriam

Monsieur le Professeur Agrégé F. COTTENOT

Monsieur le Docteur P. BENAIM

Monsieur le Docteur M. DURAND

A MES MAÎTRES DE PATHOLOGIE EXPÉRIMENTALE

Monsieur le Professeur Agrégé J. LOEPER

Monsieur le Professeur Agrégé J. PAUPE

Monsieur le Professeur Agrégé P. BERTHAUX

Monsieur le Professeur Agrégé C. MIKOL, in memoriam

Monsieur le Professeur Agrégé F. COTTENOT

Monsieur le Professeur Agrégé M. RENOUX

Monsieur le Professeur Agrégé H. WARGON

Monsieur le Professeur Agrégé J.P. MAURAT

A Monsieur le Professeur Agrégé J.B. BOUHEY

Aux Docteurs Anne CASASSUS, Jacques SAINT-MARTIN

et à Mademoiselle MENAGER, Technicienne du C.N.R.S.

qui m'ont apporté leur
concours pour ce travail.

A tous mes collègues

du Laboratoire de Pathologie Expérimentale

LES PERTURBATIONS EXPÉRIMENTALES DU CALCIUM MYOCARDIQUE ET SÉRIQUE. LEUR RETENTISSEMENT ÉLECTROCARDIOGRAPHIQUE ET LA NOCIVITÉ DE LA DIGITALINE ASSOCIÉE AU CALCIUM INTRA-VEINEUX.

INTRODUCTION

L'activité électrique des fibres myocardiques est nettement influencée par la composition ionique des espaces extra-cellulaires et des différences de concentrations des divers électrolytes à l'intérieur et à l'extérieur de la cellule.

La fibre myocardique est infiniment sensible aux variations de l'équilibre électrolytique existant à sa surface, qui entraînent des altérations des tracés électrocardiographiques ; mais des perturbations du ventriculogramme, de la conduction auriculo-ventriculaire et intra-ventriculaire n'interviennent nettement que pour un déséquilibre électrolytique accentué, et il en est ainsi en particulier pour le calcium.

Si RINGER (1883) montre le premier que le calcium est indispensable pour la contraction du coeur, ce sont MORGENSTERN, en 1914, et CARTER et ANDRUS, en 1922 qui décrivirent les premiers les modifications caractéristiques de l'électrocardiogramme dans la tétanie, caractérisées essentiellement par l'allongement de l'intervalle Q T. Depuis, cet allongement de Q T est retrouvé par tous les auteurs qui étudient l'électrocardiogramme dans l'hypocalcémie, en particulier par WHITE et MUDD, ASCHENBRENNER et BAMBERGER en 1935, BARKER, JOHNSTON, WILSON et HEGGLIN, HOLZMANN en 1937, MANNHEIMER en 1939, FROMENT et GONIN en 1942, JUSTIN-BESANÇON et Cl. LAROCHE, PASTEUR-VALLERY-RADOT, MAURIC, LEMANT et Cl. LAROCHE en 1943, HEGGLIN en 1944. Peuvent y être ajoutés les travaux plus récents de ERNSTENE et PROUDFIT en 1949, de LUNG en 1949, de REYNOLDS,MARTIN

et HOFFMANN en 1951, ainsi que de BELLET et FINKELSTEIN, de BECHTEL, WHITE et ESTES en 1951, de SERINGE, HALLEZ, FIDELLE, PORTNOI en 1960.

Parmi les travaux expérimentaux se rapportant à ce problème, sont à signaler ceux de SHIFF en 1923, de SEGURA en 1937, de T. ASCHMANN en 1941, de MERKLEN, BERTHAUX et FORMAN en 1952, de KLEINFELD et GROSS en 1956.

Le mécanisme des effets de l'hypocalcémie sur le fonctionnement cardiaque s'est approfondi, ces dernières années, avec SURAWICZ, LEPESCHKIN, HERRLICH et HOFFMAN (1959), CORABOEUF et GARNIER (1960), FEINBERG, BOYD, KATZ, et BOEN, LEYNSE et GERBRANDY (1962), CONRAD et BAXTER (1963), NAYLER et EMERY (1964), LEE, RICHMAN et VISSCHER (1966).

o
o o

Par ailleurs, un travail de 1958 de PAUPE et coll. soulève le problème des effets nocifs de l'association digitaline et calcium intra-veineux, à propos de deux observations où le traitement associant digitaline, puis doses massives de calcium en perfusion veineuse, entraîne un collapsus irréversible.

Peu de travaux expérimentaux sont consacrés à un tel sujet ; BOWER et MENGLE en 1936, LOWN, HARRISON et MOORE en 1960, étudient cependant, chez le chien, l'association de ces deux drogues. D'autre part, SEKUL et HOLLAND attirent l'attention, en 1960, ainsi que GOVIER et HOLLAND, en 1964, sur les effets de l'ouabaïne sur le métabolisme calcique dans l'oreillette de lapin et le coeur de tortue.

o
o o

Ainsi semble intéressant, non seulement d'appro-

fondir sur le rat blanc, animal de plus en plus utilisé en laboratoire, l'étude électrocardiographique de l'hypocalcémie, mais aussi d'étudier l'action de l'association de la digitaline et du calcium intraveineux, et de comparer les effets électrocardiographiques observés aux chiffres du calcium sanguin total et ionisé et du calcium myocardique.

TECHNIQUES EXPÉRIMENTALES

Nous avons utilisé des rats blancs normaux et parathyroïdectomisés soumis au même régime alimentaire. Les parathyroïdectomies ont été effectuées sous anesthésie à l'éther et par thermo-cautérisation du bloc thyro-parathyroïdien.

DOSAGES DU CALCIUM

Le dosage du calcium total du sérum a été effectué d'après la méthode utilisant le purpurate d'ammonium ou murexide. La technique utilisée est celle décrite par SCHAPIRA : elle comporte, tout d'abord, une titration du complexon en solution à 0,5 g par litre. La solution de murexide à 2,5 g par litre dans l'eau bidistillée ne se conserve que quelques jours ; très sensible à la lumière, on la conserve dans un flacon sombre et l'on prépare pour chaque série de dosages extemporanément une solution alcaline à pH12 contenant 45 cc d'eau, 1 cc de NaOh 4 N et 1 cc de solution de murexide.

- Titration du complexon :

Dans un premier bécher, on mélange 1 cc de murexide alcaline, 0,25 de Ca étalon et 1 cc de complexon donnant une teinte violette, et dans un deuxième bécher, la même quantité de murexide et de calcium, puis le complexon goutte à goutte jusqu'au volume nécessaire pour obtenir la même couleur.

- Dosage proprement dit :

La teinte témoin de couleur pourpre est obtenue dans un petit bécher en mélangeant 1 cc de murexide alcaline, 0,25 de sérum et 1 cc de complexon.

Dans un deuxième bécher, avec la même quantité de sérum et de murexide, on verse un volume N de complexon pour obtenir une teinte identique. Le virage est très lent et il faut attendre environ une minute entre chaque goutte lorsqu'on est proche de la couleur recherchée.

Il est difficile à apprécier tant que l'on n'a pas une assez grande habitude du passage qui se fait du rose au pourpre. Le calcul est très facile, puisque l'on a :

$$\text{Ca en mg/l} = 100 \times \frac{N}{n}$$

Le dosage du calcium ionisé du sérum a été réalisé selon la méthode de SOULIER et CROSNIER.

Le plasma résine magnésié est préparé au Centre National de Transfusion Sanguine que dirige J.P. SOULIER, réparti en flacons de 3 et 5 ml et conservé à la glacière à -20°.

La thromboplastine (poudre de cerveau d'animaux extraite par l'acétone) peut être préparée à l'avance; sérum physiologique : 250 cc et thromboplastine : 3 grammes. Le mélange est placé au bain-marie pendant 30 minutes, en agitant soigneusement toutes les 3 minutes, puis centrifugé à faible vitesse (1.000 tours/minute) pendant deux minutes. Le surnageant est conservé à -20°.

Ces deux réactifs (plasma Amberlite et thromboplastine) doivent être sortis de la chambre froide au moins 3 heures avant le dosage.

La thromboplastine doit être diluée de manière

à obtenir un temps de Quick inférieur ou égal à 15 secondes. Il faut chercher ensuite la solution adéquate en sérum physiologique, capable de donner, avec une solution calcique M/700, un temps de coagulation de 39 secondes. Avec la thromboplastine fournie par le laboratoire de Bio-hématologie, cette dilution est, en général, au 1/50, mais est en fait très variable ; et la difficulté est justement de trouver la solution homogène qui donnera un temps de coagulation de 40 secondes, avec au moins deux sérums normaux. Il faut donc procéder à un étalonnage de la solution de thromboplastine avant chaque nouvelle série de dosages.

La solution calcique est préparée extemporanément à partir d'une solution stock M/40 de Ca^{++} conservée à 0°. Pour obtenir une solution M/700, il suffit, avant le dosage, d'ajouter 0,2 ml de la solution stock à 3,30 ml de sérum physiologique.

Il est capital d'opérer toutes les dilutions avec du sérum physiologique et non avec de l'eau distillée. L'eau qui sert à la fabrication de sérum physiologique est elle-même déminéralisée par passage sur résine et bidistillée.

Une fois la dilution adéquate de thromboplastine obtenue, le dosage est effectué avec un sérum normal. On ajoute, dans un tube à hémolyse placé à 37°, 0,1 ml de réactif Amberlite, 0,1 ml de thromboplastine et 0,1 ml de sérum témoin. Ces différents réactifs sont toujours ajoutés dans le même ordre. Le chronomètre est déclenché lors de l'introduction du sérum témoin. En même temps qu'on déclenche le chronomètre, on agite le tube à hémolyse pendant quelques secondes.

A partir de la 30me seconde, le tube est incliné régulièrement à l'horizontale toutes les 2 ou 3 secondes. Le chronomètre est arrêté dès la formation du caillot, aisément repérable avec un peu d'habitude.

Le temps de coagulation avec un sérum normal est de 40 secondes.

La même opération est ensuite effectuée avec le sérum. Comme la méthode ne nécessite qu'une petite quantité de sérum, il est recommandé d'effectuer le dosage en double ou en triple.

La centrifugation du sérum doit être effectuée le jour même du prélèvement. Théoriquement, les sérums à doser peuvent être conservés (avant ou après inactivation à 60°) à -20° et le dosage peut être pratiqué après un séjour d'une heure du sérum à température ordinaire. En fait, en pratiquant ces dosages successifs sur le même sérum, le jour même du prélèvement, puis les jours suivants après séjour intermédiaire à -20°, il a été observé une baisse progressive du taux du calcium ionisé. Le barbotage d'un mélange de CO^2 (5 %) et O^2 (95 %) dans les sérums anciens a entraîné une légère remontée du taux du calcium ionisé, mais jamais au taux initialement constaté. Il semble donc préférable d'effectuer les dosages le jour même du prélèvement.

Un des impératifs de la méthode de J.P. SOULIER et J. CROSNIER est de chauffer le sérum à tester à 60°. On supprime ainsi les facteurs thermolabiles de la coagulation qui pourraient interférer avec ceux du plasma Amberlite.

Le dosage du calcium cardiaque a été fait par analyse spectrographique quantitative.

- Préparation de l'échantillon à analyser : le coeur du rat est recueilli, après pesée, dans un creuset de porcelaine ; après dessiccation sous une lampe à rayonnement infra-rouge, il est calciné au four électrique (7 secondes à 600°) jusqu'à obtention de cendres blanches. Ces cendres sont reprises par de l'acide nitrique concentré, auquel sont ajoutées quelques gouttes d'une solution de peroxyde d'hydrogène à 30 % pour en faciliter la dissolution ; le mélange est soumis à évaporation, puis repris une deuxième fois par l'acide nitrique, puis évaporé. Le résidu

est alors dilué dans de l'eau distillée en présence d'une quantité fixe d'une solution de chlorure de cobalt (500 mg/C), le cobalt étant choisi comme étalon interne. La solution ainsi obtenue est prête à l'analyse spectrographique.

- Préparation de solutions étalons qui permettent d'établir la courbe d'étalonnage : il s'agit de solutions de chlorure de calcium de concentration telle que la solution N correspondant à la quantité de calcium normalement rencontrée dans le tissu cardiaque : 10 milligrammes pour 100 grammes de tissu cardiaque ; la solution N/2 correspond à 5 milligrammes pour 100 grammes de tissu cardiaque ; la solution 3 N/2,à 15 milligrammes pour 100 grammes.

- Préparation des électrodes : l'extrémité de l'électrode négative est creusée en cratère de 3 millimètres de profondeur et de 5 millimètres de diamètre ; 0,2 centilitre du liquide à analyser y est introduit et aussitôt évaporé sous la lampe à rayonnement infra-rouge. Trois électrodes sont ainsi préparées pour chaque échantillon (solutions à analyser et solutions étalons).

- Analyse spectrographique proprement dite.

On utilise le spectrographe à réseau Hilger, type Jaco-Ebert. Le mode d'excitation choisi est l'étincelle avec une inductance de 0,06 Henry ; le temps d'exposition est de 100 secondes : chaque solution donne lieu à la prise de trois spectres.

Après développement de la plaque photographique, les raies spectrales étudiées dans chaque spectre sont la raie 4.226 Å pour le calcium, la raie 3.453 Å pour le cobalt (étalon interne).

Le rapport de leurs intensités, mesurées par photomètre au spectro-projecteur Jobin et Yvon, est fonction de la concentration en calcium de la solution étudiée ; cette concentration est obtenue grâce à la courbe d'étalonnage établie en portant en abscisse les concentrations en calcium des solutions étalons, en ordonnée la valeur du rapport des inten-

sités du calcium 4.226 et du cobalt 3.453 (I Ca 4.226/I Co 3.453) trouvé pour chacune de ces solutions étalons.

o

o o

LES ELECTROCARDIOGRAMMES

Les tracés électrocardiographiques ont été enregistrés avec un électrocardiographe Boulitte, type L S, à alimentation directe par le secteur et à inscription photographique, solidaire d'un cardioscope à grand écran.

Cet ensemble "cardiorama" comprend deux coffrets:

. Le coffret inférieur contient le dispositif de réception et d'amplification des signaux venant de l'électrocardiographe et le dispositif de traduction et de projection des signaux sur l'écran.

. Le coffret supérieur contient l'écran de projection.

Les tracés se déroulant sur l'écran, dans la dérivation choisie, on peut, à l'aide de cet appareil, photographier les séquences intéressantes.

Les animaux (rats blancs) sont anesthésiés à l'éther et fixés sur une planche ; des électrodes à aiguille sont placées par voie sous-cutanée dans les quatre membres et une électrode mobile peut servir de dérivation précordiale.

Cet appareillage présente donc un double intérêt :

. surveillance électrocardiographique permanente de l'animal ;

. choix des enregistrements photographiques.

Les électrocardiogrammes ont été réalisés avant

et après parathyroïdectomie.

Parmi ces tracés, la dérivation permettant l'analyse la plus fine des différents accidents auriculo-ventriculaires est incontestablement D_2, en raison de la situation du coeur dans le thorax du rat, comparable à la position verticale chez l'homme.

Cette dérivation a également été choisie pour l'étude des troubles de la conduction auriculo-ventriculaire et du rythme cardiaque engendrés par la digitaline et le calcium isolément et en association.

L'amplitude des tracés est de un centimètre pour un millivolt ; quant à la vitesse de déroulement du papier photographique, elle est parfois de deux centimètres et demi par seconde, mais le plus souvent de cinq centimètres par seconde, c'est-à-dire double de la vitesse ordinaire, afin d'éviter la juxtaposition des ondes P, QRS et T, la fréquence cardiaque du rat étant physiologiquement très rapide (300 à 400 battements cardiaques par minute).

o

o o

ETUDE DES EFFETS DE LA DIGITALINE ET DU CALCIUM INTRA-VEINEUX

Nous avons administré de la digitaline (Nativelle) à 1 pour 1.000 (50 gouttes = un milligramme) à des rats normaux et à des rats hypocalcémiques, par voie buccale, à l'aide d'un cathéter introduit dans l'oesophage. Ces rats ont reçu une goutte de digitaline par jour, trois jours par semaine durant un mois. Chaque semaine, nous avons fait à chaque animal un électrocardiogramme de surveillance.

Nous avons également administré la digitaline (Nativelle) en perfusion veineuse (chaque ampoule

contenant un cinquième de milligramme par cc.), à l'aide d'une aiguille très fine, reliée par un cathéter à une seringue de cinq cc.

L'aiguille a été introduite dans deux veines :

- soit dans la veine de la queue du rat, après incision de la peau ; cette veine est de bon calibre, mais les fuites liquidiennes sont fréquentes en raison des nombreuses collatérales rompues lors de l'isolement de la veine.

- soit le plus souvent dans la veine fémorale, après incision de la peau de la région crurale et dissection des mésos recouvrant la veine. Ces divers temps opératoires doivent être menés rapidement pour éviter le spasme veineux.

Un électrocardiogramme de contrôle a été fait avant toute injection, puis la digitaline a été administrée lentement en cinq à dix minutes, avec surveillance électrocardiographique permanente à l'aide du cardiorama ; toute apparition d'une anomalie électrique a été aussitôt enregistrée sur papier photographique.

La digitaline a été injectée diluée (deux ampoules dans deux cent cinquante cc de sérum glucosé isotonique), puis presque pure à raison d'une ampoule entière chaque fois (quelques cc. de sérum glucosé servant de vecteur).

Le calcium a été introduit par la même voie en perfusion lente, sous forme de glucorate, chaque ampoule contenant un gramme pour dix cc. Celui-ci a été administré à des rats normaux et hypocalcémiques, isolément et après digitaline diluée ou pure, toujours sous surveillance électrocardiographique.

RÉSULTATS

ÉTUDE ÉLECTROCARDIOGRAPHIQUE DE L'HYPOCALCÉMIE EXPÉRIMENTALE DU RAT

Tous les auteurs s'accordent pour considérer que l'allongement de l'intervalle Q T, allant du début de l'onde rapide Q R S à la fin de l'onde T, constitue le critère électrique majeur de l'hypocalcémie. Les modifications de l'onde T ont également retenu l'attention, mais les avis sont partagés à ce sujet.

Les éléments intéressants à étudier sont :

- La longueur de R R , facilement mesurable entre les apex de deux ondes rapides successives et représentant la durée du cycle qui permet de connaître le rythme par minute.

- Le segment Q T , mesurant la durée du complexe ventriculaire, c'est-à-dire la dépolarisation, puis la repolarisation ventriculaires.

- Le raccord S T , mesuré de la fin de S au début de T.

- Le segment aR aT , mesuré de l'apex de R à l'apex de T.

- L'onde T enfin.

Nous envisagerons successivement ces divers éléments.

1 - Longueur de R R

L'appréciation des divers segments ne peut se faire qu'en fonction du rythme, donc de R R ; mais deux remarques doivent être faites à ce sujet :

- Le rythme cardiaque du rat est très rapide d'une façon physiologique : 300 à 400 par minute sur nos tracés.

- La longueur de R R n'est pas identique d'un cycle cardiaque à l'autre ; il est donc indispensable, soit de pratiquer les mesures sur plusieurs cycles et d'en faire la moyenne, soit plus simplement de choisir une longueur R R moyenne pour le tracé étudié et de mesurer tous les autres segments sur le cycle choisi. Nous avons opté pour cette dernière méthode.

2 - Segment Q T

Sa mesure peut se heurter à certaines difficultés, car l'onde T se raccorde souvent à la ligne isoélectrique de façon très progressive et le point exact correspondant à la fin de T n'est pas toujours facile à fixer avec toute la précision désirée. Dans certains cas même, ce point n'existe pas, car, du fait du rythme rapide et de l'allongement de Q T, l'onde T empiète sur le P suivant.

Il n'existe pas de formules en expérimentation animale, comme celle de M.C. BAZETT chez l'homme, qui donnent les valeurs moyenne et extrême de la durée de Q T pour un rythme déterminé. D'ailleurs, même chez l'homme, cette formule de BAZETT ne saurait, d'après LENEGRE, être appliquée avec rigueur en cas de rythme rapide.

3 - Raccord S T

L'observation des tracés confirme aisément que l'allongement de Q T se fait aux dépens de S T, car ni l'onde rapide Q R S, ni l'onde T ne sont élargies; mais si l'on désire préciser numériquement cet allongement, on se heurte à de très grandes difficultés. En effet, les deux extrémités du segment S T sont délicates à repérer : le début de T est aussi imprécis que sa terminaison et, de plus, le raccord S T affecte souvent une disposition ascendante qui rend sa limite avec le segment ascendant de T très difficile à retrouver. Cette mesure est donc beaucoup moins exacte que celle de Q T ; comme la longueur mesurée est plus courte, sa précision est très mauvaise. Etant donné le rythme rapide du rat, il apparaît raisonnable de renoncer à l'étude du segment S T, même quand la vitesse de déroulement du papier photographique est double (5 cm par seconde), car l'onde T franchement asymétrique débute souvent dès la fin de l'onde Q R S.

4 - Segment aR aT

Selon une nomenclature empruntée à Surawicz et Lepeschkin, on appelle ainsi la distance séparant les apex de R et de T.

Ce segment procure une grandeur caractéristique facile à déterminer.

La mesure du segment aR aT est, en effet, très facile. L'apex de R, très aigu, peut être repéré à un centième de seconde près ; l'apex de T, bien que plus émoussé, reste également facile à préciser, surtout en cas d'hypocalcémie. Ce segment semble pouvoir refléter assez fidèlement l'allongement de S T, tout en étant beaucoup plus facilement mesurable.

Pour tenir compte du rythme cardiaque, nous avons établi le rapport aR aT/ R R.

Comme il n'existe pas de mesures en série permettant de connaître la valeur normale de ce rapport, nous avons été amenés à le déterminer nous-mêmes, chez des rats normaux, en dosant simultanément le calcium sanguin total et le calcium sanguin ionisé. Sur 25 mesures, nous avons obtenu un rapport aR aT/ R R moyen de 0,18 pour un calcium sanguin ionisé moyen de 42 mg par litre et un calcium total de 103 milligrammes par litre (Voir Tableau N° 1). Ainsi, pour le rat n° 2, le rapport est de 0,20 pour un calcium ionisé à 50 mg par litre et un calcium total à 100 mg par litre ; le rat n° 32 a un calcium ionisé à 50 mg par litre, un calcium total à 103 milligrammes par litre et un rapport aR aT/R R à 0,19.

L'hypocalcémie entraîne un allongement très net de ce rapport avec une moyenne de 0,27 pour 23 mesures, avec un calcium ionisé sanguin moyen de 35 mg par litre et un calcium total moyen de 73,3 mg par litre ; ainsi, pour le rat n° 9, nous avons un rapport de 0,31 au 4me jour après parathyroïdectomie, alors que le calcium ionisé au 7me jour est à 38 mg par litre et le calcium total à 70 mg par litre ; pour le rat n° 22, le rapport au 70me jour est à 0,32, avec un calcium ionisé au 67me jour à 34 mg par litre et un calcium total à 80 mg par litre.

De nos études, on peut déduire que, pour un rapport supérieur à 0,25, la calcémie est certainement abaissée (calcium ionisé et calcium total), que pour un rapport inférieur à 0,20, la calcémie est normale et que, pour un rapport situé entre 0,20 et 0,25, le chiffre de calcémie prête à discussion.

5 - Onde T

Ses modifications portent sur l'amplitude et

l'aspect, mais elles sont difficilement mesurables.

A cet effet, T.B. REYNOLDS a proposé de mesurer l'amplitude de T par rapport à celle de R ; les amplitudes de T et de R doivent être mesurées en valeur absolue en partant de la ligne iso-électrique. Il est évident que ce rapport n'a pas de signification physiologique précise ; de plus, il varie considérablement sur un même tracé d'une dérivation à l'autre ; il est donc nécessaire de faire une moyenne, par exemple dans les trois dérivations standards ; toutes ces exigences en limitent l'utilisation pratique.

L'aspect ample, symétrique, en "pic" de l'onde T dans l'hypocalcémie est, en général, évident et prête peu à discussion.

L'onde T est implantée sur la ligne iso-électrique par une base de largeur normale, mais elle devient rapidement étroite à mesure qu'elle s'élève et elle se termine en pointe. Dans certains cas et de façon particulièrement nette chez certains rats, la symétrie de T, dont l'amplitude reste inchangée, est la seule modification notable et réalise un aspect "en tente", identique à celui décrit dans l'hyperkaliémie. Nous n'avons pas retrouvé d'alternance passagère et isolée de T, c'est-à-dire alternance de T négatifs et positifs, ou succession régulière et alternée de T amples et pointus et de T de faible amplitude.

Comme les modifications de l'onde T ne peuvent avoir isolément la valeur de l'allongement des segments Q T ou aR aT, il nous est apparu suffisant d'apprécier qualitativement ces modifications.

TABLEAU N° 1

RATS	PARATHYROIDECTOMIE	CALCIUM IONISE en mg/l	CALCIUM TOTAL en mg/l	CALCIUM DU COEUR en mg pour 100 g d'organe frais	ELECTROCARDIOGRAMME a R à T/RR
N° 1 (104)	12-XII-1966	35e J → 28 44e J → 48 49e J → 37 80e J → 32	18e J → 65 35e J → 66 49e J → 77 80e J → 79	109e J → 5	35e J → 0,27 63e J → 0,26
N° 2 (204)	24- 1-1967	avant → 50	avant → 100	2e J → 5,6	avant → 0,20
N° 3 (301)	8-XII-1966	40e J → 30 49e J → 31 57e J → 28	4e J → 77 49e J → 73 57e J → 74	116e J → 5,5	40e J → 0,28 58e J → 0,28
N° 4 (403)	24- 1-1967	avant → 45,7 2e J → 37,2	2e J → 73	4e J → 8,4 (?)	avant → 0,19

N° 5 (502)	8-II-1967	avant → 51,7 2e J → 35	2e J → 73	8e J → 5,4	avant → 0,16 avant → 0,15
N° 6 (602)	8-XII-1966	41e J → 32 55e J → 35,5	4e J → 70 41e J → 76 55e J → 72	117e J → 6,6	40e J → 0,23 68e J → 0,26
N° 7 (703)	12-XII-1966	36e J → 25 44e J → 50 50e J → 40	avant → 98 36e J → 70 50e J → 80	63e J → 7,8 (?)	35e J → 0,23 46e J → 0,28
N° 8 (804)	24 -1-1967	avant → 43 2e J → 40 17e J → 28	avant → 96 17e J → 65	24e J → 9 (?)	avant → 0,17 4e J → 0,22
N° 9 (904)	24- 1-1967	avant → 54 3e J → 42 7e J → 38 16e J → 38 23e J → 22	avant → 102 7e J → 70 16e J → 69 23e J → 79	disparu	avant → 0,15 4e J → 0,31 20e J → 0,28

RATS	PARATHYROIDECTOMIE	CALCIUM IONISE en mg/l	CALCIUM TOTAL en mg/l	CALCIUM DU COEUR en mg pour 100 g d'organe frais	ELECTROCARDIOGRAMME a R à T/RR
N° 10 (1002)	24- 1-1967 (ratée ?)	avant → 40 3e J → 53 7e J → 43	avant → 94	7e J → 6,6	avant → 0,18 4e J → 0,27
N° 11 (206)		avant → 47			avant → 0,14 avant → 0,16
N° 12 (405)		avant → 51,7			avant → décès durant anesthésie
N°13 P (408)	21- 6-1967	avant → 50	avant → 100	37e J → 15,5	9e J → 0,26 17e J → 0,28 31e J → 0,23
N° 14 (505)	15- 6-1967	avant → 45 avant → 48	avant → 112	1er J → 6,5	avant → 0,14
N° 15 (705) P	15- 6-1967	avant → 45 avant → 51 6e J → 34 57e J → 32	6e J → 85		avant → 0,14 8e J → 0,23
N° 16 (805)		avant → 39		disparu	avant → 0,14

N° 17 (1004)		avant → 57	avant → 118	disparu	avant → 0,18
N° 18 (1005)	15- 6-1967	avant → 61 avant → 47		1er J → 7,4	avant → 0,22
N° 19 p				16,9	avant → 0,18
N° 20 p				9,6	avant → 0,18
N° 21 p				13,2	avant → 0,16
N° 22 (1203) p	15-6- 1967	avant → 48 57e J → 27 67e J → 34	67e J → 80	69e J → 9,5	6e J → 0,34 8e J → 0,35 70e J → 0,32
N° 23 p (906)	15- 6-1967	avant → 55 6e J → 35	6e J → 71	6e J → 20	6e J → 0,28
N°24 P				19	avant → 0,16
N° 25 (105)P	21- 6-1967	avant → 53		14e J → 13,5	3e J → 0,29
N° 26 (302)P	21- 6-1967	avant → 56	avant → 103	9e J → 16	
N°27 P					avant → 0,24

RATS	PARATHYROIDECTOMIE	CALCIUM IONISE en mg/l	CALCIUM TOTAL en mg/l	CALCIUM DU COEUR en mg pour 100 g d'organe frais	ELECTROCARDIOGRAMME a R à T/RR
N°28 P					avant → 0,21
N°29 P					avant → 0,17
N°30 P				23-8-67 → 9,2	avant → 0,14
N°31 P				survie	avant → 0,19
N°32 P (806)	23- 6-1967	avant → 50 46e J → 36	avant → 103	62e J → 5,5 (?)	avant → 0,19
N° 33 (406)	15- 6-1967	avant → 43 avant → 51	avant → 105	1er J → 7	avant → 0,18
N° 34 (210)	31- 8-1967	21e J → 27	avant → 116 21e J → 50		41e J → 0,29
N°35 P				25-8-67 → 7,1	

LEGENDE : J = Nombre de jours après parathyroïdectomie

P = Etude des effets du calcium et de la digitaline

ÉTUDE DE L'ACTION DE LA DIGITALINE ET DU CALCIUM ISOLÉMENT ET EN ASSOCIATION SUR LE RAT NORMAL ET SUR LE RAT HYPOCALCÉMIQUE

Nous rappellerons brièvement les deux observations publiées par PAUPE et coll. en 1958 :

1 - La première concerne une enfant de quinze mois, admise à l'Hôpital Saint-Vincent de Paul pour des crises convulsives à répétitions, accompagnées d'un signe de Chvostek très net et de petits signes de rachitisme. Le dosage de la calcémie révèle une baisse importante à 40 mg o/oo.

L'enfant reçoit un traitement vitamino-calcique (chlorure de calcium et stérogyl en gouttes per os), sous l'effet duquel la calcémie remonte lentement à 70 mg en 15 jours.

L'enfant est rendue à sa mère, mais celle-ci néglige de poursuivre le traitement. Trois semaines après, l'enfant revient à l'hôpital dans un état alarmant : prostration, collapsus impressionnant, tachycardie à 200 par mn environ. Il existe, en outre, une polypnée et une diarrhée.

Quatre heures après son admission, l'état de l'enfant s'est encore aggravé. Il existe une fièvre à 39°.

L'électrocardiogramme confirme la tachycardie à 220 et suggère une hypocalcémie importante. L'enfant reçoit cinq gouttes de digitaline. On fait ensuite une injection intra-veineuse de 20 cc de gluconate de calcium et on installe une perfusion contenant 2 grammes de chlorure de calcium.

L'enfant meurt subitement, quatre heures plus tard.

La vérification pratiquée onze heures après ne montre aucune lésion organique. Un prélèvement de sang effectué dans le ventricule gauche, post-mortem, révèle une calcémie à 189 mg o/oo.

2 - La deuxième concerne une enfant de cinq mois, admise à l'Hôpital des Enfants-Malades pour une rhino-pharyngite discrète, accompagnée de diarrhée.

Le lendemain matin, on note tachycardie importante à plus de 200 et polypnée sans signes d'auscultation pulmonaire, hypertonie des quatre membres, signe de Chvostek très net, signes de rachitisme. La calcémie, pratiquée d'urgence, se révèle très abaissée, à 52 mg o/oo. On donne trois gouttes de digitaline et 3 grammes de chlorure de calcium per os.

Malgré ce traitement, on observe une aggravation très nette en fin de matinée : coma avec contractures, encombrement pulmonaire, tension artérielle à 6 de maxima. L'électrocardiographie confirme la tachycardie à 200 et montre des ondes T très pointues, évocatrices d'hypocalcémie. On installe alors une perfusion très lente, contenant 8 grammes de gluconate de calcium.

Malgré une tentative de respiration artificielle, l'enfant meurt dans la soirée. La vérification ne montre aucune lésion parenchymateuse.

Ces deux observations ont en commun l'existence d'un état de collapsus sévère, survenu au cours d'une tétanie avec hypocalcémie importante. Dans ces deux cas, les enfants ont reçu de la digitaline (cinq gouttes dans le premier cas, trois gouttes dans le deuxième), suivie à bref délai de l'administration de doses massives de calcium en perfusion veineuse.

Enfin, la vérification n'a révélé, dans aucun cas, de lésions pouvant expliquer la mort d'une façon

satisfaisante, bien que la possibilité d'un laryngospasme ne puisse être formellement éliminée dans la deuxième observation.

On peut se demander si, dans ces deux cas, l'hypocalcémie n'était pas responsable du collapsus : connaissant le rôle du calcium dans la contractilité myocardique et la possibilité de tachycardie au cours de l'hypocalcémie spontanée ou expérimentale, cette hypothèse paraît plausible.

On peut se demander surtout si l'association de digitaline à l'hypocalcémie ou plutôt l'association de digitaline et de calcium intra-veineux, lors de la correction des troubles liés à l'hypocalcémie, n'ont pas eu, en l'occurrence, un rôle défavorable. C'est cette question que notre travail s'est efforcé de résoudre sur le plan expérimental.

1/- Nous avons administré de la digitaline naturelle per os à trois rats normaux et à trois rats hypocalcémiques, à raison d'une goutte tous les deux jours. Nous avons surveillé électrocardiographiquement ces animaux et nous n'avons constaté aucune anomalie rythmique, aucune modification du rapport aR aT/R R. Seul un rat (rat normal n° 3) a présenté un aplatissement de S T.

Les trois rats hypocalcémiques sont décédés. Le premier, après trois gouttes de digitaline ; le second, après quatre gouttes ; le troisième, en cours d'anesthésie, après quatorze gouttes de digitaline ; nous pensons que ces décès sont liés à l'évolution de l'hypocalcémie et non à l'administration conjointe de digitaline ; il faut d'ailleurs souligner, à ce sujet, la fragilité des rats hypocalcémiques, lors de l'anesthésie à l'éther, à surveiller attentivement.

Nous avons dosé le calcium cardiaque de ces animaux : alors que normalement le coeur de rat contient 7,4 - 7,5 milligrammes de calcium pour cent grammes de tissu frais (mesures effectuées sur trois lots de

vingt-cinq rats) et que le coeur de rat hypocalcémique contient moins de 7 mg pour cent grammes de tissu frais, nous avons eu la surprise de découvrir des chiffres très augmentés :

- 16 milligrammes, 13,5 milligrammes et 18,5 milligrammes pour cent grammes de tissu frais.

Ce fait très troublant a été confirmé par les expériences d'administration de la digitaline par voie veineuse et peut expliquer l'action cardiaque similaire de la digitaline et du calcium, ce dernier pénétrant à l'intérieur de la cellule cardiaque sous l'influence des digitaliques, quels que soient les chiffres du calcium sanguin. Nous comptons approfondir ultérieurement cette découverte qui peut éclairer les mécanismes biochimiques de l'action cardiaque de la digitaline.

Trois rats normaux ont reçu de la digitaline per os : un seul rat a présenté un aplatissement de T après quatorze gouttes de digitaline, aucune anomalie n'a été relevée ; en particulier, le rapport aR aT/RR est resté identique au cours de l'expérimentation (Tableau N° 2).

2/- Nous avons administré par voie veineuse de la digitaline, puis du calcium, à des rats normaux et hypocalcémiques.

a - Dix rats normaux ont reçu de la digitaline diluée et pure par voie veineuse (veine fémorale, le plus souvent ; veine de la queue, parfois) :

- Trois n'ont présenté aucune anomalie.

- Six ont eu un aplatissement de l'onde T, avec parfois aspect cupuliforme de S T.

- Un a eu une bradycardie sinusale, puis rapidement le rythme est redevenu normal.

- Un rat a présenté une bradycardie sinusale, puis un bloc auriculo-ventriculaire complet, des

TABLEAU Nº 2

ETUDE DES EFFETS DE LA DIGITALINE PER OS SUR LE RAT NORMAL ET SUR LE RAT HYPOCALCEMIQUE

RATS	NOMBRE DE GOUTTES DE DIGITALINE	MODIFICATIONS ELECTROCARDIOGRAPHIQUES EVENTUELLES ET RAPPORT a R à T/RR	Calcium du coeur en mg p. 100 g
Parathyroïdectomie nº 26 (302)	Décédé après 3 gouttes	→ Pas de tracé	16
Parathyroïdectomie nº 25 (105)	Après 4 gouttes de digitaline Décès le 5-6-67	→ Rien Rapport = 0,29	13,5
Parathyroïdectomie nº 13 (408)	Après 4 gouttes de digitaline " 8 " " " 11 " " " 14 " " Décès en cours d'anesthésie	→ Rien (3-6-67) → Rien (7-7-67) R = 0,26 → Rien (23-7-67) R = 0,26 → Rien (28-7-67) R = 0,23	15,5
Rats normaux 1, 2, 3	Après 4 gouttes de digitaline	→ Rien (30-6-67) R = 0,19 / 0,21 / 0,20	
	Après 11 " "	→ Rien (21-7-67) R = 0,16 / 0,16 / 0,17	
	Après 14 " "	→ Aplatissement de T (28-7-67) R = 0,19 / 0,17 / 0,15	

salves d'extrasystoles ventriculaires enfin, précédant l'arrêt cardiaque.

- Un rat a présenté une fibrillation ventriculaire rapidement mortelle.

Le calcium myocardique, dans ces deux derniers cas, était respectivement à 9,6 et à 13,2 milligrammes pour 100 grammes de coeur frais ; ces résultats confirment donc les données précédentes.

Les huit rats survivants ont reçu après la digitaline du calcium intra-veineux ; nous avons obtenu cinq fibrillations ventriculaires rapidement mortelles, avec 1/8 à 1/2 cc. de gluconate de calcium, un arrêt cardiaque après 1/8 de cc. de gluconate de calcium (le trouble rythmique précédant cet arrêt n'a pu être saisi), une bradycardie sinusale, puis une déformation des complexes ventriculaires précédant la mort après 5 cc. de calcium et une survie, malgré une phase de tachycardie ventriculaire après 1/2 cc. de gluconate de calcium.

Après digitaliques, l'effet électrocardiographique le plus souvent enregistré, sous l'influence du gluconate de calcium, est donc une fibrillation ventriculaire, et ceci pour une dose inférieure à un demi-centilitre.

Le calcium cardiaque a été dosé dans cinq cas : les chiffres sont de 7,1 - 7,6 - 13,2 - 16,9 - 19 mg pour cent grammes, donc dans l'ensemble nettement augmentés par rapport au rat normal, la moyenne pour ces rats étant de 12,7 mg (Tableau N° 3).

b - Quatre rats parathyroïdectomisés ont reçu de la digitaline diluée ou pure par voie veineuse : deux n'ont présenté aucune modification électrique,; un rat a eu seulement un aplatissement de T avec aspect cupuliforme du segment S T ; le quatrième, après 0,4 mg de digitaline, a présenté des extrasystoles ventriculaires, puis une bradycardie sinusale précédant l'arrêt cardiaque.

TABLEAU N° 3

****

RATS	ACTION DE LA DIGITALINE I.V.	ACTION DU CALCIUM I.V.	Calcium du coeur (en mg p. 100 g)
Parathyroïdectomie N°15 (705)	8e J (1 ampoule pure : 0,2 mg) → Rien 69e J (1 " " : 0,2 mg) → Rien	+ 5 cc de gluconate de calcium → bradycardie, rythme idio-ventriculaire, puis rapprochement des complexes ventriculaires, reprise du rythme sinusal et survie.	
Parathyroïdectomie N°23 (906)	6e J (2 ampoules pures) → extrasystoles ventriculaires, bradycardie sinusale et arrêt cardiaque		20
Parathyroïdectomie N°22 (1203)	6e J (18 cc de digitaline diluée) → Rien + 1 amp. digitaline pure → Rien 8e J : contrôle E.C.G. → Rien 69e J (1 ampoule pure) → Rien	+ 6 cc de gluconate de calcium → agrandissement des complexes Q R S, rythme idio-ventriculaire, fibrillation ventriculaire et mort.	9,5

RATS	ACTION DE LA DIGITALINE I.V.	ACTION DU CALCIUM I.V.	Calcium du coeur mg p.100 g
Parathyroïdectomie N°32 (806)	1 ampoule pure ⟶ aplatissement de T	+ ½ cc. de gluconate de calcium ⟶ ralentissement du rythme, bloc A.V. du 3e degré, extrasystoles ventriculaires en salves, fibrillation ventriculaire et mort.	5,5 (?)
Normal (N° 19)	Veine (2 cc. de digitaline diluée de la (⟶ aplatissement de T et queue (ralentissement du rythme Veine (1 cc. de digitaline diluée fémo- (⟶ aplatissement de T rale	+ 2 cc. de gluconate de calcium dilué dans 250 cc. de glucose isotonique ⟶ Rien + 2 cc. de gluconate de calcium pur ⟶ fibrillation ventriculaire et mort	15,9
Normal (N° 20)	6 cc. de digitaline diluée ⟶ ralentissement du rythme, extrasystoles ventriculaires, puis retour au rythme normal + 2 cc. de digitaline pure (soit 0,4 mg) ⟶ bloc A.V. du 3e degré, salves d'extrasystoles ventriculaires et mort.		9,6

Normal (N° 21)	5 cc. de digitaline diluée ⟶ Rien + 2 ampoules de cédilanide pures ⟶ Aplatissement de T	+ 2 cc. de gluconate de calcium ⟶ extrasystoles bigéminées, puis en salves, fibrillation ventriculaire & mort	13,2
Normal (N° 24)	1 ampoule pure ⟶ aplatissement de T	+ 5 cc. de gluconate de calcium ⟶ bradycardie sinusale, déformation des complexes ventriculaires et mort.	19
Normal (N° 27)	1 ampoule pure ⟶ Rien, 15 minutes après.	+ 1/8 cc. de gluconate de calcium ⟶ arrêt cardiaque.	
Normal (N° 28)	1 ampoule pure (digitaline Arnaud) ⟶ fibrillation ventriculaire, puis rythme idio-ventriculaire et mort.		
Normal (N° 29)	1 ampoule pure ⟶ Rien	+ 1/8 cc. de gluconate de calcium ⟶ fibrillation ventriculaire et mort.	
Normal (N° 30)	1 ampoule pure ⟶ aplatissement de T	+ ½ cc. de gluconate de calcium ⟶ extrasystoles ventriculaires en salves, fibrillation ventriculaire et mort.	7,1

RATS	ACTION DE LA DIGITALINE I.V.	ACTION DU CALCIUM I.V.	Calcium du coeur mg p.100 g
Normal (N° 31)	1 ampoule pure ⟶ Rien	+ ½ cc. de gluconate de calcium ⟶ sous dénivellation de ST, extrasystoles ventriculaires en salves, tachycardie ventriculaire, reprise du rythme sinusal avec extrasystoles ventriculaires et survie.	
Normal (N° 35)	1 ampoule pure ⟶ aplatissement de T	+ ½ cc. de gluconate de calcium ⟶ extrasystoles ventriculaires en salves, fibrillation ventriculaire et mort.	7,6

Le calcium cardiaque, dans ce dernier cas, était de vingt milligrammes pour cent grammes de tissu frais, donc très nettement augmenté.

Les trois autres ont reçu, après digitaline, du calcium par voie veineuse : deux ont présenté une fibrillation ventriculaire rapidement mortelle, après respectivement un demi cc. et six cc. de gluconate, les calciums cardiaques correspondants étant de 5,5 (seul résultat aberrant) et de 9,8 milligrammes pour cent de tissu frais. Le dernier a présenté, après 5 cc. de gluconate de calcium, une bradycardie sinusale, puis un bloc auriculo-ventriculaire complet avec rythme idio-ventriculaire, retour enfin au rythme sinusal et survie de cet animal.

Donc, la digitaline s'est montrée relativement peu toxique, à la dose utilisée (une ampoule, soit 0,2 mg de digitaline), tant chez l'animal normal que chez l'animal hypocalcémique, puisque seulement trois décès lui sont imputables : deux après deux ampoules pures de digitaline (soit 0,4 mg), dose considérable étant donné le poids du rat (200 g), et un après une ampoule pure de digitaline Arnaud (la forme en cause en est-elle responsable ?).

Par contre, l'association digitaline, puis calcium intra-veineux a entraîné sept fibrillations ventriculaires et neuf décès sur un total de onze rats normaux et parathyroïdectomisés. La dose léthale de gluconate de calcium après digitaline est très faible chez le rat normal (moins d'un demi cc.) ; chez l'animal hypocalcémique, cette toxicité est retrouvée à doses plus fortes.

Si on extrapole cette expérimentation aux deux observations cliniques, on peut penser que l'association digitaline et sel de calcium est responsable du décès en engendrant peut-être un trouble rythmique irréversible (fibrillation ventriculaire).

DISCUSSION DES RÉSULTATS

GENÈSE DES PERTURBATIONS ELECTROCARDIOGRAPHIQUES DANS L'HYPOCALCÉMIE

L'ion calcium joue un rôle bien connu dans la conduction et l'excitabilité neuro-musculaire. A son rôle dans la contraction musculaire, se rattache son influence sur l'activité cardiaque mise en évidence par de multiples expériences.

Chez le sujet vivant

L'hypocalcémie allonge la systole électrique (espace Q T) et aussi, à un degré moindre, la systole mécanique ; ces faits ont été démontrés grâce à l'enregistrement simultané de l'électrocardiogramme et du phonocardiogramme (BARKER, JOHNSTON, WILSON ; JUSTIN-BESANÇON, LAROCHE).

Action du calcium sur le coeur isolé perfusé

LAUBRY, WALSER et DEGLAUDE ont enregistré simultanément le tracé mécanique et le tracé électrique du coeur isolé de lapin, perfusé avec un liquide de Ringer renfermant une concentration variable de calcium.

Avec un liquide hypercalcique, ils notent une augmentation d'amplitude et un ralentissement des battements cardiaques sur le mécanogramme, tandis que le tracé électrique révèle des pauses sinusales typi-

ques.

Inversement, sous régime hypocalcique, on assiste à une réduction d'amplitude et à une accélération des battements cardiaques.

BUTCHER et coll., en parfusant un coeur isolé de chien ou de tortue, LEE et coll., en perfusant des coeurs isolés de lapins, réalisent, à l'aide de solutions riches en potassium, les critères électriques de l'hyperkaliémie ; l'addition de calcium à la perfusion corrigerait en partie les troubles provoqués par l'excès de potassium.

Depuis les recherches de RINGER sur l'automatisme cardiaque, l'antagonisme entre ions calcium et potassium est devenu une notion classique. L'aspect similaire des ondes T du ventriculogramme sous l'influence de l'hypocalcémie et de l'hyperkaliémie plaide, lui aussi, en faveur d'un tel antagonisme (MERKLEN et coll.). Chez l'animal vivant, cependant, un tel "balancement" des ions n'est pas encore affirmé ; ainsi, SURAWICZ et LEPESCHKIN ont bien montré que, dans l'hypokaliémie avec hypocalcémie, l'administration de calcium ou de potassium corrige uniquement les perturbations de l'électrocardiogramme provoquées par le déficit ionique correspondant, sans modifier les signes électriques dus à l'autre trouble.

En tout cas, raccourcissant la systole électrique, ralentissant le coeur en allongeant la diastole, le calcium apparaît doué d'un pouvoir digitalique puissant.

Les acquisitions récentes de la micro-physiologie cardiaque précisent l'action du calcium sur le myocarde et nous font pénétrer dans l'intimité des réactions cellulaires.

Les premières expériences de micro-physiologie cardiaque remontent à 1949 (E. CORABOEUF et S. WEIDMANN). Elles montrent que la cellule cardiaque pré-

sente, entre l'intérieur et l'extérieur de sa membrane, une différence de potentiel telle qu'au repos, c'est-à-dire pendant la diastole, l'extérieur est positif par rapport à l'intérieur de 80 à 90 millivolts environ. Lorsque l'activité apparaît, la différence de potentiel s'inverse temporairement, donnant naissance au potentiel d'action caractérisé par une phase ascendante rapide, puis par un plateau durable.

Les expériences ultérieures (CORABOEUF, DISTEL, BOISTEL) ont montré que l'activité électrique intracellulaire était différente selon que l'on s'adressait à du tissu conducteur, du tissu auriculaire ou du tissu ventriculaire.

La correspondance entre l'électrocardiogramme intra-cellulaire et l'électrocardiograme externe a été mise en évidence par CORABOEUF, KAISER et GARGOUIL. On constate que, chez les mammifères, l'onde rapide Q R S est contemporaine de la phase ascendante du potentiel d'action et que l'onde T est contemporaine de la phase descendante du plateau. L'onde P est contemporaine du potentiel d'action auriculaire.

L'action du calcium sur les potentiels d'action cardiaque a été mise en évidence par un certain nombre d'auteurs, en particulier par CORABOEUF et DISTEL sur le tissu ventriculaire isolé de cobaye, par Mc BROOKS et coll. sur le tissu auriculaire, par WEIDMANN sur le tissu conducteur, par HOLLEY sur le coeur isolé d'un crustacé isopode, par SURAWICZ et coll. sur le coeur isolé du lapin.

De ces expériences, on peut tirer la conclusion que l'accroissement de la teneur en calcium provoque une augmentation de l'amplitude de la réponse accompagnée d'une diminution de la durée.

L'inverse se manifeste dans un milieu privé de calcium, c'est-à-dire une légère dépolarisation accompagnée d'un allongement du potentiel d'action. Si l'on envisage cet effet sous l'angle de l'électrocardiographie, on doit, étant donné les relations précé-

demment établies, admettre que le calcium diminue l'espace Q T ou aRaT, alors qu'une hypocalcémie augmente cet intervalle (CORABOEUF).

Par ailleurs, WEIDMANN travaillant sur le tissu conducteur montre que, sur ce tissu, l'augmentation du taux de calcium ou sa diminution n'influencent guère la durée du potentiel d'action, pas plus que la pente lente de dépolarisation diastolique qui est à l'origine de l'automatisme cardiaque. Ce qui est touché dans le tissu conducteur, c'est son excitabilité, c'est-à-dire que le niveau de dépolarisation pour laquelle se déclenche la réponse est modifié. Le calcium en excès élève le niveau de départ du potentiel d'action, une diminution du calcium abaisse ce niveau de départ. Il en résulte, dans le premier cas, une diminution du rythme ; dans le second cas, un accroissement du rythme. De ce fait, l'électrocardiogramme externe montrera un allongement de la diastole en présence d'excès de calcium, une diminution de celle-ci en milieu calcique appauvri (CORABOEUF).

La microphysiologie cardiaque rend compte ainsi, d'une façon satisfaisante, des critères électriques essentiels de l'hypocalcémie : allongement de l'espace Q T et aR aT. Elle explique aussi que l'hypocalcémie puisse, dans une certaine mesure, accélérer le rythme cardiaque par raccourcissement de la diastole, tandis que l'hypercalcémie provoque au contraire une bradycardie par allongement de la diastole. Au cours de ces expériences, l'action déterminante est jouée par le calcium extra-cellulaire qui semble modifier la perméabilité de membrane de la cellule cardiaque : l'entrée du calcium à l'intérieur de la fibre cardiaque détermine la contraction et entraîne la sortie du potassium qui cause la repolarisation, donc l'arrêt de la pénétration calcique (GUIBAULT).

Au total, l'allongement de la systole électrique (espace Q T) portant électivement sur le segment iso-électrique S T, que l'on peut déjà mettre en évidence à l'échelle cellulaire, traduit un retard du processus électrique de repolarisation (régression

de l'activation électrique ventriculaire).

De même, les anomalies caractéristiques de l'onde T traduisent-elles aussi un trouble de la repolarisation, mais leur genèse est bien plus difficile à expliquer. Il est vraisemblable que la morphologie de l'onde T caractéristique de l'hypocalcémie s'explique par un retard de repolarisation s'exerçant électivement sur certaines couches du myocarde ventriculaire.

o
o o

ETUDE ELECTROCARDIOGRAPHIQUE DE L'HYPOCALCEMIE EXPERIMENTALE

Electrocardiogramme au cours des hypocalcémies expérimentales

A.S. SEGURA réalise une hypocalcémie par extirpation totale thyro-parathyroïdienne chez le chien et obtient ainsi des altérations notables du tracé électrique : tachycardie, anomalies polymorphes de l'onde T, allongement de la systole électrique. Toutefois, on peut reprocher à la thyroïdectomie associée de venir perturber l'électrocardiogramme.

D'autres techniques réalisent une hypocalcémie pratiquement isolée, grâce à l'injection intra-veineuse de chélateurs. M. KLEINFELD et M. GROSS utilisent un agent chélateur, dont l'affinité pour l'ion calcium est grande, l'acide éthylène diamine tétracétique ; l'injection intra-veineuse de ce composé au lapin entraîne un allongement de l'espace Q T, tandis que l'onde T devient haute et pointue. En injectant de l'oxalate de sodium ou du citrate trisodique par voie intra-veineuse à des animaux d'espèces diverses, F.P. MERKLEN et P. BERTHAUX obtiennent des résultats analo-

gues : allongement de Q T et surtout modifications de l'onde T assez semblables à celles de l'hyperkaliémie, ample, pointue et symétrique ; parfois, a été observée une alternance passagère isolée de T : alternance de T négatifs et positifs, ou succession régulière et alternée de T amples et pointus et de T de faible amplitude.

Les expériences de J. BECHTEL sont particulièrement démonstratives ; cet auteur provoque une hypocalcémie expérimentale chez cinq hommes normaus volontaires par l'usage d'un agent chélateur bien supporté: l'édéthamil disodique.

Les modifications essentielles de l'électrocardiogramme consistent en une tachycardie et une prolongation de l'intervalle Q T, toutes deux proportionnelles au degré d'hypocalcémie atteint. Les ondes T subissent peu de modifications ; aucun autre trouble électrique notable n'est enregistré.

Ces résultats expérimentaux sont en accord avec les constatations cliniques, en particulier celles observées au cours de l'hypocalcémie spontanée du nourrisson (PAUPE) : allongement de Q T, anomalies de l'onde T, enfin accélération possible du rythme, contrastant avec la bradycardie induite par l'injection de calcium.

Correction expérimentale des hypocalcémies spontanées

La correction des perturbations électriques sous l'oeil de l'observateur, par l'injection intra-veineuse d'un sel de calcium, constitue la meilleure preuve de la spécificité de ces altérations.

C'est ainsi que R. ASCHENBRENNER signale que l'injection de calcium intra-veineuse entraîne, chez le sujet hypocalcémique, une bradycardie avec raccourcissement de Q T et diminution d'amplitude des ondes T. Le retour à l'état antérieur se produit en quinze minutes. S. BELLET arrive aux mêmes conclusions et

note que si l'effet est obtenu très rapidement, en une à deux minutes, le retour au stade initial s'effectue en cinq à huit minutes.

PAUPE et coll. confirment ces données en injectant 10 cc. de gluconate de calcium intra-veineux à 10 % à dix nourrissons présentant une hypocalcémie franche de 48 à 73 mg. L'injection faite assez rapidement (1 à 2 minutes) a toujours été bien supportée. L'électrocardiogramme a été enregistré à intervalles réguliers, le plus souvent en D_2. Les modifications du tracé sont nettes et sont d'autant plus accentuées et plus précoces que l'injection a été poussée plus rapidement : l'onde T s'aplatit et s'émousse d'une façon presque immédiate, au cours de la minute même qui suit l'injection, cet aplatissement étant particulièrement net dans les cas où T était initialement haut et pointu ; le ralentissement du rythme est, lui aussi, pratiquement constant ; le complexe ventriculaire reste d'aspect et de durée normale, mais la diastole électrique (espace T P) s'allonge nettement.

Apparaissant une à deux minutes après l'injection, la bradycardie est maxima après trois à six minutes, pouvant atteindre la moitié du rythme initial. En même temps, en une à cinq minutes après l'injection, le rapport aR aT/R R se normalise. Le retour à l'état électrique antérieur se fait en dix à quinze minutes, avec accélération du rythme, nouvel allongement de Q T et de aR aT ; toutefois, dans les délais de l'expérience, ces deux constantes reviennent en règle à un chiffre légèrement inférieur au chiffre initial. Donc, l'injection intra-veineuse de calcium à un nourrisson hypocalcémique apporte bien la correction des perturbations électrocardiographiques, mais cette correction immédiate est éphémère.

On peut reprocher à cette expérimentation que les variations de la calcémie ainsi créées sont brutales et loin des conditions de la maladie hypocalcémique.

Au cours de cette dernière, le muscle cardiaque a sans doute la possibilité de s'adapter progressivement au taux de la calcémie, ce qui peut expliquer certaines discordances électrocardiographiques observées au cours de la maladie clinique, par opposition à l'excellente concordance des tracés enregistrés au cours de l'hypocalcémie expérimentale.

o

o o

ELECTROCARDIOGRAMME AU COURS DES HYPERCALCEMIES

L'hypercalcémie spontanée ou provoquée expérimentalement imprime au tracé électrique des modifications particulières.

En clinique humaine, on a signalé, au cours des hyperparathyroïdies avec hypercalcémie, la possibilité d'un raccourcissement de l'espace Q T (KELLOG, KERR, YU). Mais les auteurs s'accordent pour juger que les anomalies électriques sont trop discrètes pour permettre à elles seules le diagnostic d'hypercalcémie.

De nombreuses études de l'électrocardiogramme chez l'homme ou l'animal, après injection intra-veineuse de sels de calcium ou administration d'extrait parathyroïdien, ont été pratiquées. Résumées dans le travail de K. BERLINER, elles mettent en évidence des altérations très variées du tracé : raccourcissement de Q T, mais aussi anomalies de T, divers troubles de la conduction.

Toutes ces expériences se placent très loin des conditions physiologiques.

Il en est de même des essais de H.E. HOFF qui administre à des chiens des doses massives de chlorure de calcium en perfusion et réalise des calcémies qui ne sont jamais atteintes en clinique humaine. Les

résultats obtenus sont toutefois intéressants à rapporter.

Dans un premier stade (calcémie de 150 à 650 mg o/oo), on assiste au ralentissement du rythme cardiaque, avec, dans certains cas, un bloc auriculo-ventriculaire.

Dans un deuxième stade, au contraire, (calcémie de 250 à 900 mg o/oo), on assiste à une augmentation de l'automatisme cardiaque avec tachycardie et mort en fibrillation ventriculaire.

L'injection intra-veineuse de 10 cc. de gluconate de calcium à 10 %, chez six nourrissons normaux dont la calcémie était supérieure à 90 mg (PAUPE et coll.) sous contrôle de l'électrocardiogramme, a toujours été bien supportée : les réactions se sont limitées à une rougeur plus ou moins accentuée du visage et, dans aucun de ces six cas, n'a été noté de raccourcissement appréciable de l'espace Q T.

Dans deux cas, le tracé électrique est resté totalement inchangé ; dans deux cas, est apparue une bradycardie avec allongement de la diastole électrique et léger aplatissement de l'onde T ; dans un cas où l'injection intra-veineuse avait été poussée assez rapidement (40 secondes), celle-ci a été suivie d'une inversion transitoire de l'onde T et, au cours des minutes suivantes, de l'allongement intermittent de certaines diastoles ; dans le dernier cas, enfin, a été observée une alternance électrique limitée à l'onde T, et il est curieux de noter que ce même phénomène d'alternance a aussi été enregistré au cours des expériences inverses de production d'une hypocalcémie expérimentale (M. KLEINFELD et M. GROSS ; F.P. MERKLEN).

o

o o

EFFET DIGITALIQUE ET CALCIUM

La notion de "coeur tétanique" repose surtout sur des observations qui sont loin d'être à l'abri de toute critique et qui ont été rapportées par les auteurs allemands, il y a trente à quarante ans.

C'est ainsi que E. SCHIFF parle du "gros coeur des spasmophiles" et que J. IBRAHIM décrit trois cas de mort subite chez des enfants tétaniques, qu'il rattache sans preuves formelles à une atteinte cardiaque. Il s'agirait pour lui d'une mort par arrêt cardiaque en diastole, après une phase de bradycardie d'origine vagale.

D'autres pensent, au contraire, qu'il s'agirait de tachycardie paroxystique.

En fait, aucun de ces cas n'est étayé par des documents électrocardiographiques probants. Au contraire, depuis le développement de cette technique, les seules altérations électriques mises en évidence au cours de l'hypocalcémie pure isolée portent sur la phase de repolarisation. C'est là une différence fondamentale avec les altérations électriques de l'hyperkaliémie, qui peut entraîner des troubles de la conduction intra-ventriculaire.

Certes, il est impossible de nier que de tels troubles ne puissent jamais se rencontrer. En particulier, au cours des expériences déjà citées d'hypocalcémie induite par les chélateurs, KLEINFELD et GROSS ont pu mettre en évidence chez le lapin des blocs de branche et d'importantes altérations de la forme du complexe ventriculaire, avec mort consécutive de l'animal.

En fait, on ne saurait comparer cette agression expérimentale aux conditions réalisées en clinique.

PAUPE et coll. ont examiné avec une particulière attention les tracés électriques de vingt-deux nour-

rissons en grande hypocalcémie au moment de l'enregistrement, soit à moins de 50 mg par litre de calcium total.

Dans aucun cas n'ont été décelés de troubles de la conduction ou d'anomalies du complexe ventriculaire rapide. Dans un cas unique, un tracé a été enregistré en pleine crise tétanique : les seules anomalies ont été un aspect bizarre, rigide, de S T, et une onde T diphasique -+ ; deux minutes après la fin de la crise, le tracé est redevenu normal.

Nous avons rappelé précédemment les deux décès des 94 observations de tétanie des Services du Pr. LELONG et du Pr. JOSEPH. Ces deux observations sont caractérisées par un collapsus sévère survenu au cours d'une tétanie avec hypocalcémie importante ; dans les deux cas, les enfants ont reçu de la digitaline, suivie à bref délai de l'administration de doses massives de calcium en perfusion veineuse. La sommation de l'effet de ces deux drogues sur le tissu myocardique semble responsable du décès et un certain nombre de cas de mort subite ont été rapportés chez des malades recevant une injection de calcium intra-veineux après digitalisation préalable.

J.O. BOWER et H.A.K. MENGLE, qui ont rapporté deux cas de mort subite survenue dans ces conditions, ont en outre procédé à une expérimentation démonstrative chez le chien. En associant les deux drogues, ils enregistrent, sous contrôle électrocardiographique des extrasystoles, une bradycardie, suivie le plus souvent d'une fibrillation ventriculaire mortelle.

Nous-mêmes avons provoqué chez le rat, par l'association de ces deux drogues, bradycardie, extrasystoles ventriculaires, bloc auriculo-ventriculaire, suivis dans presque tous les cas d'une fibrillation ventriculaire mortelle.

Les expériences de H.E. HOFF montrent qu'il faut injecter des doses massives de calcium pour produire sur le coeur des effets analogues.

Deux conséquences pratiques extrêmement importantes peuvent être tirées des faits précédemment décrits :

- Si une hypocalcémie sévère exige l'injection rapide de doses importantes de sels de calcium, leur administration doit être faite avec une grande prudence, et sous contrôle électrocardiographique.

- L'administration conjointe de digitaline et de sels de calcium par voie veineuse doit être formellement proscrite.

Le mécanisme intime de l'action de ces deux drogues sur le tissu myocardique est encore mal connu. Il est évident que les ions calcium sont antagonistes du potassium et du sodium et que, comme la digitaline, l'excès de calcium augmente la contractilité cardiaque. Le ventricule de grenouille est incapable de contraction quand le calcium est absent du milieu de perfusion, mais les contractions reprennent quand le calcium est fourni (JARE). Pendant de nombreuses années, a été décrit un synergisme entre le calcium et la digitaline dans leur action sur la contractilité cardiaque, mais ceci est maintenant controversé (HOFF, SMITH, WINKLER).

Il est probable que l'action de la digitaline sur la contractilité cardiaque dépend de la présence des ions calcium sur ou à l'intérieur de la membrane cellulaire (FRIEDBERG). L'entrée du calcium est augmentée et sa sortie diminuée durant la contraction du myocarde de grenouille induite par l'ouabaïne ou par des bains de solutions pauvres en potassium.

Des études identiques sur l'effet du Ca 45, sur les battements auriculaires spontanés de différentes espèces (HOLLAND) et sur la contraction du coeur isolé, indiquent que les glycosides digitaliques entraînant une entrée de calcium dans les myofibrilles et que cette entrée est accrue quand le potassium sérique est diminué, et inversement quand ce dernier est élevé (SEKUL, HOLLAND).

Nos travaux semblent montrer une augmentation de la teneur en calcium du tissu cardiaque sous l'influence de la digitaline et ceci quel que soit le chiffre du calcium sérique. Il serait très intéressant de déterminer la teneur en potassium du tissu myocardique, ces mouvements du calcium et du potassium cellulaires pouvant expliquer le mécanisme d'action des digitaliques.

C O N C L U S I O N S

1/- Des électrocardiogrammes ont été faits chez le rat, avec dosages simultanés du calcium ionisé et du calcium total du plasma.

Les tracés et les chiffres du calcium sont superposables à ceux trouvés chez l'homme. La dérivation électrique permettant l'analyse la plus fine des différentes phases de dépolarisation et de repolarisation électriques est D_{II}, le coeur du rat étant en situation verticale dans le thorax.

Après thyro-parathyroïdectomie, les principales modifications électriques observées sont des anomalies de l'onde T, devenant ample symétrique en "pic" ou en "toile de tente", et un allongement de S T, objectivé par l'augmentation du rapport aR aT/R R (aRaT : distance séparant le sommet de l'onde R du sommet de l'onde T ; RR : distance entre deux ondes R).

Ce rapport a été choisi en raison de la commodité de sa mesure ; en le comparant aux chiffres de la calcémie, on peut déduire que, chez le rat, pour une valeur de ce rapport inférieure à 0,20, la calcémie est normale ; pour une valeur supérieure à 0,25, la calcémie est certainement abaissée ; et, pour une valeur située entre 0,20 et 0,25, aucune conclusion ne peut être formulée.

2/- La deuxième partie de ce travail a porté sur l'étude expérimentale de l'association digitaline, puis calcium intra-veineux, sur le rat normal

et sur le rat hypocalcémique.

a - Chez le rat normal, la digitaline, à la dose de 0,2 mg en injection intra-veineuse, n'a entraîné que des anomalies électriques minimes, à l'exception d'un cas où a été observée une fibrillation ventriculaire ; cependant, après injection de 0,4 mg de digitaline, un bloc auriculo-ventriculaire a été observé, rapidement mortel.

Chez huit rats normaux ayant reçu de la digitaline, l'administration intra-veineuse de gluconate de calcium à 10 pour cent, 10 à 15 minutes après, a entraîné cinq fibrillations ventriculaires mortelles, un arrêt cardiaque sans enregistrement électrocardiographique préalable, un décès précédé par une déformation des complexes ventriculaires et une tachycardie ventriculaire avec survie.

Après 0,2 mg de digitaline, la dose léthale de gluconate de calcium à 10 pour cent est en moyenne d'un huitième à un demi cc. chez le rat normal.

b - Quatre rats parathyroïdectomisés ont reçu de la digitaline par voie veineuse :

- un est décédé après 0,4 mg ;

- après 0,2 mg, deux n'ont présenté aucune anomalie électrique et un a eu un simple aplatissement de l'onde T.

Les trois survivants ont reçu du calcium par voie veineuse : deux ont présenté une fibrillation ventriculaire mortelle après respectivement un demi et cinq cc. de gluconate.

La digitaline seule s'est donc montrée relativement peu toxique aux doses de notre expérimentation, tant chez l'animal normal que chez l'animal hypocalcémique, puisque seulement trois décès lui sont imputables sur un total de quatorze rats ; à l'opposé, l'association digitaline, puis calcium par

voie veineuse a entraîné sept fibrillations ventriculaires sur un total de onze rats, ce qui souligne le danger de cette association.

3/- Le calcium du tissu cardiaque a été dosé chez des rats normaux, chez des rats hypocalcémiques et chez des rats ayant reçu de la digitaline per os et par voie veineuse : le taux normal, établi sur 75 rats par dosages spectrographiques, est de 7,4 à 7,5 milligrammes de calcium pour cent grammes de tissu frais ; chez le rat hypocalcémique, le taux est inférieur à 7 mg ; les rats ayant reçu de la digitaline per os ont un calcium cardiaque augmenté dans trois cas sur trois ; les rats ayant reçu de la digitaline par voie veineuse ont un calcium cardiaque augmenté dans trois cas sur cinq. Ces résultats font penser que la digitaline augmente l'entrée du calcium dans la cellule myocardique - et ceci quel que soit le taux du calcium sérique -, et exerce ainsi un effet comparable aux fortes doses de calcium par voie veineuse.

4/- Deux conséquences pratiques découlent de cette étude :

- Si une hypocalcémie grave impose l'injection rapide de doses importantes d'un sel de calcium, cette administration sera faite avec une grande prudence et, si possible, sous contrôle électrocardiographique, pour éviter un surdosage.

- L'administration de digitaline est formellement proscrite dans ces cas.

o
o o

A une époque où la thérapeutique calcique par voie veineuse est couramment utilisée, il n'est pas

inutile d'apporter une base expérimentale aux dangers d'un surdosage et plus spécialement à la nocivité de son association à la digitaline.

VU & PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris,

J. ROCHE

Le Doyen de la Faculté
de Médecine,

G. BROUET

Le Président
de la thèse,

F.-P. MERKLEN

B I B L I O G R A P H I E

ASCHENBRENNER R., BAMBERGERS - Klin. Wschr. 1935, 14, 1494-1498.- Elektrokardiographische untersuchungen in spasmophilen Kindern.

ASCHMANN R. - Am. Heart J., 1941, 23, 522-534.- The normal duration of the QT interval.

BARKER P.S., JOHNSTON F.D. et WILSON F.N.- Am. Heart J., 1937, 14, 82-86.- The duration of systole in hypocalcemia.

BAZETT M.C. - Heart 1920, 7, 353, 1918-1920. - An analysis of the time relation of electrocardiogram.

BEAULNES A.- Rev. Canad. Biol., 1958, 17, 1, 91-100.- Effect of glucose, calcium and magnesium on arythmias in isolated rabbit atria.

BECHTEL J., WHITE et ESTES - Circulation, 1956, 13, 6, 837. - The electrocardiographic effect of hypocalcemia induced in normal subject with edathamil disodium.

BELLETS - Arch. Inter. Med., 1955, 96, 5, 618-638.

BELLETS, FINKELSTEIN D. - Am. J. Med. Sc., 1951, 222, 263-278. - Significance of Q T prolongation in the electrocardiogram.

BERLINER K.- Am. Heart J., 1933, 8, 548. - The effect of calcium on the heart.

BOENS T., LEIJNSE B., GERBRANDYS - Clin. Chim. Acta, 1962, 7, 3, 432-436. - Influence of serum calcium concentration on QT interval and circulation.

BOWER J.O. et MENGLE H.A.K. - J.A.M.A., 1936, 106, 1151-1153. - The additive effect of calcium and digitalis.

BRIGGS A.H., HOLLAND W.C.- Am. J. Physiol., 1960, 199, 4, 606-612. - Effects of epinephrine and Ca on contractile strength and Ca^{45} exchange in rabbit atria.

BRONSKY D., DUBIN A., WALDSTEINS S., KUSHNER D.S.- Am. J. Cardiol., 1961, 7, 823-832, 833-839, 840. Calcium and the electrocardiogram.

BURCH G.E.- Arch. Int. Med., 1954, 94, 4, 509-513.- The electrocardiogram and disturbance in electrolyte balance.

BUTCHER W.A., WAKIM K.G., ESSEX H.E., PRUITT A.D. et BURCHELL H.B. - Am. Heart J., 1952, 43, 801-814. - The effect of changes in concentration of cations on the electrocardiogram of the isolated perfused heart.

CARTER E.P. et ANDRUS E.C. - Am. J. Physiol., 1922, 59, 227-239. - The effect upon the cold-blooded heart of changes in the ionic content of the perfusate.

CARTER E.P. et ANDRUS F.C. - J.A.M.A., 1922, 78, 1922. Q T interval in human electrocardiogram in absence of cardiac disease.

CHEVALIER H.- Arch. Mal. Coeur, 1958, 51, 3, 233-254. L'électrocardiogramme des troubles métaboliques.

COLEMAN E.N.- Brit. Med. J., 1959, 11, 476-470. Electrocardiographic changes in idiopathic hypocalcemia of infancy.

COLEMAN E.N.- Arch. Dis. Childhood, 1965, 40, 213, 535-540. - Infantile hypercalcaemia and cardiovascular lesions. Evidence, hypotheses and speculation.

CONRAD L.L., BAXTER D.J. - Am. J. Phys., 1966, 210, 4, 831-832. - Effect of calcium deficiency on Q T interval and distribution of Ca^{45} in rat heart.

CONRAD L.L., BAXTER D.J. - Am. J. Phys., 1963, 205, 6, 1209-1212. - Effects of manganese on Q T interval and distribution of calcium in rat heart.

CORABOEUF E., GARNIER D. - C.R. Soc. Biol., 1960, 154, 8-9, 1601-1604.- Action de l'acétylcholine sur le coeur isolé de cobaye soumis à des milieux privés de calcium et de magnésium.

DISTEL R. - J. de Physiol., 1960, 52, 1, 72-74. Action des milieux hypercalcique et hypocalcique sur le myocarde ventriculaire de cobaye étudiée à l'aide de micro-électrodes.

DREYFUS L.S. et PICK A.- Circulation, 1956, 14, 815.- A clinical correlative study of the electrocardiogram in electrolyte imbalance.

DRUMMOND G.I., DUNCAN L. - J. Biol. Chem., 1966, 241, 13, 3097-3103.- The action of calcium ion on cardiac phosphorylase b kinase.

ERNSTENE A.C., PROUDFIT W.L. - Am. Heart J., 1949,38, 260-272. - Differentiation of the changes in the Q T interval in hypocalcemia and hypopotassemia.

FANBURG B., FINKEL R.H., MARTONOSI A.- J. Biol. Chem., 1964, 239, 7, 2298-2036. - The role of calcium in the mechanism of relaxation of cardiac muscle.

FEINBERG H., BOYD E., KATZ L.N. - Am. J. Phys., 1962, 202, 4, 643-648. - Calcium effect on performance of the heart.

FRASER R.S., HARLEY Ch., WILEY T.- J. App. Physiol., 1967, 23, 3, 401-402.- Electrocardiogram in the normal rat.

FRIEDBERG C.K. - Diseases of the heart, 1966, 207-208. Calcium ions and cardiac contraction.

FRIEDBERG C.K.- Diseases of the Heart, 1966, 355-357. Digitalis effect and calcium.

FROMENT R., GONIN A., DORCHE J.- Lyon Médical, 1942, 167, 11-15. - L'allongement du segment S T, signature électrocardiographique de la tétanie.

GARNIER D., CORABOEUF E., GARGOUIL Y. - C.R. Soc. Biol., 1966, 160, 6, 1308-1312. - Indépendance à l'égard du métabolisme des manifestations électriques membranaires du myocarde du rat en milieu sans calcium et sans magnésium.

GARNIER D., CORABOEUF E.- C.R. Soc. Biol., 1961, 45, 4, 884-887. - Action des milieux hypersodiques et hypertoniques sur le potentiel d'action du coeur du rat en l'absence d'ions calcium et magnésium.

GETTES L.S., SURAWICZ B., KI H. KIM - Am. J. Physiol., 1966, 211, 3, 699-702. - Role of myocardial K

and Ca in initiation and inhibition of ventricular fibrillation.

GOLDSCHEIDER - Klin. Wschr., 1937, 1, 565. - Elecktrokardiogramm und spasmophilie.

GOVIER W.C., HOLLAND W.C. - Am. J. Physiol., 1964, 207, 1, 195-198. - Effects of ouabain on tissue calcium and calcium exchange in pacemaker of turtle heart.

GROSS D.- Cardiologica, 1955, 26, 5, 292. - Investigations concerning correlation of Q T interval to the cardiac cycle.

GUIBAULT P., CORABOEUF E., DELAHAYES J. - C.R. Soc. Biol., 1965, 159, 1, 65-69. - Action des ions calcium et magnésium sur l'activité ventriculaire du coeur de mammifère isolé.

GUIBAULT P., CORABOEUF E., GARNIER D., PADEL Y. - C.R. Soc. Biol., 1962, 156, 6, 1055-1060. - Action comparée des milieux hypocalciques et hypercalciques sur le coeur isolé de rat et de cobaye.

HETCH H. et KORTH C. - Ztschr. für Kreislauff, 1937, 29, 577-595. - Uber Wesen und Bedentung der Q T intervalle im E C G.

HEGGLIN R. - Arch. für Kreislauff, 1944, 13, 173-286. Die verlängerten Q T dauer im Elektrokardiogramm.

HEGGLIN R., HOLZMANN M.- Ztschr. für Klin. Med., 1937, 132, 1, 32. - Die Klinische Bedentung der Verlängerten Q T distanz (Systolendauer) im E C G.-

HENROTTE J.G., COSMOS E., FENN W.O. - Am. J. Physiol.,

1960, 199, 5, 779-782.- Ca exchange in isolated turtle Ventricle.

HERNDON R.F., MERONEY W.H. et PEARSON C.H.- Am. Heart J., 1955, 50, 2, 188-202. - The Electrocardiographic effects of concentration of plasma chemicals.

HOFF H.E., WINKLER A.W. et SMITH P.K.- Am. J. Physiol., 1939, 125, 162-171.- Electrocardiographic changes and concentration of calcium in serum following intravenous injection of calcium chloride.

HOLLEY A., SALOMON C.- C.R. Soc. Biol., 1965, 159, 10, 2005-2009. - Action des ions calcium sur l'activité mécanique et l'activité électrique intracellulaire du coeur isolé d'un crustacé isopode.

HONIG C.R., STAM A.C., MAHAN P.E.- Am. J. Physiol., 1962, 203, 1, 137-140. - Calcium and cardiac relaxing substance : significance for excitation and inotropy.

IBRAHIM J.- Deutsch Z. Nervenlieilk, 1911, 41.- Uber tetanic der sphinctern, der glatten Muskeln un des Herzens bei Saüglingen.

JESSERER H., TÖLK R.- Zschr. f. Kreislauff, 1953, 42, 13-25. - Das Elektrokardiogramm bei der tetanic Erwaschsener.

JULLIEN A., RIPPLINGER J., CARDOT J., DUVERNOY J.- C.R. Ac. Sciences, 1957, 245, 14, 1167-1169. - Réanimation sans traumatisme par l'ion Ca^{++} du coeur in situ de l'escargot (Helix pomatia) arrêté au préalable par application externe de l'ion K.

JULLIEN A., RIPPLINGER J., JOLY M., CARDOT J.- C.R.

Soc. Biol., 1960, 154, 2, 376-378. - Rôle et importance du calcium dans la manifestation de l'activité cardiaque chez Helix Pomatia.

JULLIEN A., CARDOT J., JOLY M., PETIAU A.- Soc. de Biologie, 1960, 154, 10, 1807-1809.- Sur la perméabilité comparée du péricarde de grenouille aux sels de calcium et sur ses modifications par l'action préalable des facteurs de diffusion.

JUSTIN-BESANÇON L. et LAROCHE Cl.- Ann. Endocrinol., 1943, 4, 213-220. - Etude électro et phonocardiographique de la tétanie.

KAMIMURA - Ann. Paediatrici Jap., 1958, 4, 1, 67-79.- Studies on fluorosis and the influence of calcium on fluoride poisoning.- 2- Chronic fluorosis.- 3- Influence of calcium on fluorosis.

KAMINER B.- South Afr. J. Med. Sciences, 1957, 22, 4, 155.- Electrocardiographic changes in rats following the administration of high doses of vitamin D.

KEETON W.F., BRIGG A.H.- Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., 1965, 113, 4, 1127-1129.- In vivo effects of ouabaïn on calcium metabolism in rabbit hearts and plasma.

KELLOG, KERR - Am. Heart J., 1936, 12, 346-351.- Electrocardiographic changes in hyperparathyroidism.

KLEINFELD M., GROSS M.- Am. J. Physiol., 1956, 187, 3, 479-482.- Electrocardiographic manifestations of hypocalcemia produced with ethylene diamine tetra-acetic acid.

LARCAN A., HURIET C.- Masson, 1959, 150-152.- Electro-

card. dysmétab.- Perturbations longues et électrocardiogramme.

LAUBRY C.H., WALSER J., DEGLAUDE L.- Arch. Mal. Coeur, 1932, 25, 201-205.- Modifications électrocardiographiques du coeur isolé en rapport avec les modifications du régime calcique.

LEE Y. C.P., RICHMAN H.G., VISSCHER M.B.- Am. J. Physiol., 1966, 210, 3, 493-498. - Extracellular calcium ion activity and reversible cardiac arrest.

LEE Y.C.P., RICHMAN H.G., VISSCHER M.B.- Am. J. Physiol., 1966, 210, 3, 499-504. - Ca^{++} and K^{+} interrelations influencing mechanical and electrical events in cardiac activity.

LENEGRE J., CAROUSO G., CHEVALIER R.- Masson, Paris, 1954, 688. - Electrocardiographie clinique.

LJUNG O.- Nordisk Medicin, 1948, 42, 1364-1368. - L'électrocardiogramme dans l'hypercalcémie.

LJUNG O.- Acta Med. Scandinav. 1949, 136, 56-70.- The electrocardiogramm in hypocalcemia with special reference to the T wave.

LJUNG O.- Acta Med. Scandinav., 1950, 136, 293-301.- Zur Frageder verlängerten Q T.

LOWN B., HARRISON B., MOORE F.D.- Am. J. Cardiology, 1960, 6, 309-337.- Digitalis, Electrolytes and the surgical patient.

MARZAHN H.-,Ztschr. f. Klin. Med., 1934, 127, 182-185. Uber eine Veränderderung der S T intervalle in E C G bei einem Fall von post-operatoire tetanie.

MERKLEN F.P., BERTHAUX P., FORMAN J.- Soc. Méd. Hôp. Paris, 1953, 649-655.- Simulation et accentuation expérimentale par l'hypocalcémie de l'anomalie hyperkaliémique de l'onde T de l'électrocardiogramme.

MERKLEN F.P., BERTHAUX P., FORMAN J.- C.R. Soc. Biol., 1952, 146, 706-709.- Modifications des anomalies hyperkaliémiques de l'onde T par variations provoquées de la calcémie chez le chien.

MERKLEN F.P., BERTHAUX P., FORMAN J.- C.R. Soc. Biol., 1952, 146, 232-235.- Modifications de l'onde T de l'électrocardiogramme au cours des tétanies expérimentales aiguës du chien.

MERKLEN F.P., BERTHAUX P., FORMAN J.- C.R. Soc. Biol., 1952, 146, 866-870.- Effets comparés de l'hyperkaliémie et de l'hypocalcémie sur l'onde T de l'électrocardiogramme du chien.

MERKLEN F.P., BERTHAUX P., FORMAN J.- C.R. Soc. Biol., 1952, 146, 905-908.- Comparaison des effets de l'hypocalcémie sur l'onde T et l'intervalle Q T de l'électrocardiogramme dans diverses espèces animales.

MERKLEN F.P., BERTHAUX P., FORMAN J.- C.R. Soc. Biol., 1953, 147, 277-280.- Effets de l'hypercalcémie sur les anomalies hyperkaliémiques de l'onde T de l'électrocardiogramme au cours d'agressions expérimentales aiguës dans diverses espèces animales.

MERKLEN F.P., BERTHAUX P., FORMAN J.- Soc. Path. Gle et Comparée, 1952, 8, 446-451.- Physiopathologie comparée des modifications de l'électrocardiogramme dans l'hypocalcémie.

MERKLEN F.P., BERTHAUX P., FORMAN J.- Presse Méd.,

1952, 60, 1233-36. - Action de l'hypocalcémie sur l'électrocardiogramme ventriculaire.

MERKLEN F.P., BERTHAUX P., FORMAN J.- Soc. Path. Comparée, 7, VII, 1953. - Les anomalies hyperkaliémiques de l'onde T de l'électrocardiogramme et l'antagonisme Ca-K chez diverses espèces animales.

MORGENSTERN K.- Ztschr. f. Kinderheilkunde, 1914, 11, 304-306. - Elektrokardiographische untersuchungen uber die Beziehungen der Herzmuskel zur Spasmophilie (Tetanie) im früken Kindesalter.

MORIK, DURUISSEAU J.P.- Canad. J. Biochem., 1960, 38, 8,919-928. - Wather and electrolyte changes in aging process with special reference to calcium and magnesium in cardiac muscle.

NATRAJ A.- Ergebn d' inn. Med. u Kinderh, 1941, 60, 688-835.- Die Elektrokardiographie im Saüglings un Kindesalter.

NAYLER W.G.- Am. J. Physiol., 1963, 204, 6, 969-974.- Effect of caffeine on cardiac contractile activity and radiocalcium movement.

NAYLER W.G., EMERY P.F.- Am. J. Physiol., 1964, 206, 4, 909-917.- Contractions of ventricular muscle in absence of certain cations.

NAYLER W.G., HASKER J.R.- Am. J. Physiol., 1966, 211, 4, 950-954.- Effect of caffeine on calcium in subcellular fractions of cardiac muscle.

PARADISE R.R.- Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1963, 112, 2, 483-486. - Influence of potassium and calcium on behavier of isolated rat atria.

PASTEUR-VALLERY-RADOT L., MAURIC G., LEMANT J. et LAROCHE C.- Ann. d'Endocrinol., 1943, 4, 239-240. - Les modifications de l'électrocardiogramme au cours d'une tétanie idiopathique.

PAUPE J., BERKMAN M., BISSERY M., RIBIERRE M., JOSEPH R., LELONG M.- Sem. Hôp. (Ann. Péd.), 1958, 34, 49/10, 2496-2514. - L'électrocardiogramme dans l'hypocalcémie du nourrisson. Déductions diagnostiques et thérapeutiques (Etude de 94 cas).

PAUPE J.- Thèse Paris, 1955. - Etude critique de certaines méthodes de dosage du calcium dans le sang. Contribution à l'étude de l'hypocalcémie chronique idiopathique du nourrisson.

PENNA M., GARB S.- Am. J. Physiol., 1956, 184, 3, 572-574.- Relationship of changes in ionic concentrations to the augmentation produced by extra-contractions in isolated Mammalian ventricular muscle.

RASMUNSSEN H.R.- Klinish elektrokardiographie Oslo, 1946.

REYNOLDS T.B., MARTIN E.H., HOMANN R.E.- Am. Heart J., 1951, 42, 671-681. - Serum electrolytes and the electrocardiogram.

RINGER - J. Physiol., 1883, 4, 29.

RIPPLINGER J., JOLY M.- C.R. Soc. Biol., 1955, 149, 9-10, 969-971. - Sur l'hypothèse de l'action des ions K^+ et Ca^{++} sur l'activité du coeur de l'escargot.

SAINT-MARTIN - Thèse Paris, 1967.- Le calcium ionisé dans l'hypoparathyroïdie expérimentale du rat et les tétanies humaines : dosage direct biolo-

gique et spectrophotométrique.

SAITO M.- Japan Soc. Intern. Med., 1960, 3-5 Avr., 202-203.- On the influences of cardiac glycosides, calcium and potassium ions upon the myocardial metabolism.

SCHÄFER H.- Kinderazth Prax Suppl., 1950, 20.- Tétanie et électrocardiogramme.

SCHERF D., BOYD L.J.- Flammarion, Paris, 1952. L'électrocardiographie clinique.

SCHIFF E.- Acta Ped., 1923, 24, 3, 57-71.- Das Spasmophilherz.

SCOTT J.B., FROHLICH E.D., HARDIN R.A., HADDY F.J.- Am. J. Physiol., 1961, 201, 6, 1095-1100.- Na^+, K^+, Ca^+ and Mg^{++} ; action on coronary vascular resistance in the dog heart.

SEGURA A.S.- C.R. Soc. Biol., 1937, 126, 607-608. Modifications électrocardiographiques après parathyroïdectomie totale.

SEIFEN E., FLACKE W., ALPER M.H.- Am. J. Physiol., 1964, 207, 3, 716-720.- Effects on calcium in isolated mammalian heart.

SEKUL A.A., HOLLAND W.C.- Am. J. Physiol., 1960, 199, 3, 457-459.- Effects of ouabaïn in Ca^{45} entry in quiescent and electrically driven rabbit atria.

SERINGE P., HALLEZ J., FIDELLE J., PORTNOI J.- Sem. Hôp. 1960, 36, 59/12, 3358-3360 (Ann. Péd.) - Remarques sur les électrocardiogrammes dans la tétanie hypocalcémique du nourrisson.

SMITH P.K., WINKLER A.W., HOFF H.E.- Am. J. Physiol., 1939, 126, 720-730.- Electrocardiographic changes and concentration of magnesium in serum following intraveinous injection of magnesium salts.

SURAWICZ B., LEPESCHKIN E., HERRLICH H.C., HOFFMAN B.F.- Am. J. Physiol., 1959, 196, 6, 1302-1307. Effect of potassium and calcium deficiency on the monophasic action potential, electrocardiogram and contractility of isolated rabbit hearts.

SURAWICZ B.- Am. J. Physiol., 1963, 205, 4, 785-789.- Effects of Ca induration of Q T interval and ventricular systole in dog.

THOMAS L.J. - Am. J. Physiol., 1960, 199, 1, 146-150.- Ouabaïn contracture of frog heart : Ca^{45} movements and effect of EDTA.

THUILLIER J., HAZARD J.- C.R. Soc. Biol., 1952, 146, 840-843. - Correction des signes électrocardiographiques d'hyperkaliémie par le chlorure de calcium.

TIMMIS G.C., NALBANDIAN R.M., GORDON S., SCHNECK R.J.- Am. J. Med. Sciences, 1958, 236, 2, 139-146.

VALETTE G., CARRON C.- C.R. Ac. Sciences, 1962, 254, 15, 2859-2861. - Ionisation des sels de calcium et réponse physiologique. Oreillettes isolées de lapin.

VALETTE G., COHEN Y., STOCLET J.C.- J. de Physiol., 1964, 56, 3, 454-455.- Interprétation des effets de l'EDTA sur le coeur au moyen des échanges de Ca^{45}.

VISCONTI DI MASSINO V., FRANCHINI A.M.- Min. Pediat.,

1963, 15; 491-502.- L'elettrocardiogramma nella tetania ipocalcemica e normocalcemica della prima infanzia.

WARE F., BENNETT A.L., Mc INTYRE A.R. - Am. J. Physiol. 1960, 198, 3, 547-551. - Effects of calcium deficiency in all membrane potentials of isolated frog hearts.

WARE F.- Am. J. Physiol., 1961, 201, 6, 1113, 1119.- Effects of calcium deficiency and excess on transmembrane potential in frog heart.

WATSON L.C.A. - Austr. J. Exper. Biol., 1956, 34, 1, 49-52.- The production of prolonged hypocalcemia in the rabbit.

WEIDMANNS - J. Physiol. 1955, 129, 568-582.- Effects of calcium ions and local anesthetics on electrical properties of purkinge fibres.

WEISS D.L., SURAWICZ B., RUBINSTEIN L.- Am. J. Pathol. 1966, 48, 4, 653-666.- Myocardial lesions of calcium deficiency causing irreversible myocardial failure.

WHITE P.D., MUDD S.G. - J. Clin. Invest., 1929, 7, 387-435. - Observation on the effect of various factors on the duration of the electrical systole of the heart as indicated by the length of the Q T interval of the electrocardiogram.

YU P.N.G. - Am. J. Med. Sc., 1952, 224, 413.- The electrocardiographic changes associated with hypercalcemia and hypocalcemia.

ZIEGLER R.- Ct. Thomas, Ed., Springfield, 1951.- Electrocardiographic studies in normal infants and children.-